

DERWENT-ACC-NO: 1987-224438

DERWENT-WEEK: 198732

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: New adhesive used for surgery -
comprises hydrophilic urethane! prepolymer consisting of
poly:isocyanate and a hydrophilic polyether poly:ol, and
pref. cyano:acrylic ester

PATENT-ASSIGNEE: SANYO CHEM IND LTD[SANN]

PRIORITY-DATA: 1985JP-0192367 (August 30, 1985) ,
1986JP-0132387 (June 6, 1986)
, 1986JP-0134696 (June 9, 1986)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PAGES	PUB-DATE	MAIN-IPC	
LANGUAGE				
JP 62148666 A		July 2, 1987		N/A
006	N/A			
JP 90037785 B		August 27, 1990		N/A
000	N/A			

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
JP 62148666A		N/A	
1986JP-0132387		June 6, 1986	
JP 90037785B		N/A	
1986JP-0132387		June 6, 1986	

INT-CL (IPC): A61K006/00, A61L025/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 62148666A

BASIC-ABSTRACT:

A new surgical adhesive contains hydrophilic urethane prepolymer having NCO ends and consisting of a polyisocyanate and a hydrophilic

polyether polyol,
with a isocyanate content of 1-10 wt.%.

The polyol is an ethylene oxide with two or more active H or its addn. prd. of other alkylene oxides. The oxyethylene content in the polyol is greater than 30 wt.%.

Pref. new adhesive contains (A) the urethane polymer and (B) a cpd. having a polymerising double bond with cyano gp. linked to the double-binding C. Cpd. is pref. cyanoacrylic acid ester. The blend ratio of (A) is 20-90 wt.%.

USE/ADVANTAGE - The adhesive has high hardening speed, improved adhesion to tissues, and good flexibility. (B) accelerates the hardening rate. It thus contributes to shortening of operation time, prevention of bleeding and structure of capillaries, and gives reliability.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

DERWENT-CLASS: A25 A96 D22 G03 P34

CPI-CODES: A04-D; A05-G03; A12-V03D; D09-C04B; G03-B02D1; G03-B02E4;

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-148666

⑩ Int.Cl.⁴

A 61 L 25/00

識別記号

庁内整理番号

A-6779-4C

⑪ 公開 昭和62年(1987)7月2日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑨ 発明の名称 外科用接着剤

⑪ 特願 昭61-132387

⑪ 出願 昭61(1986)6月6日

優先権主張

⑩ 昭60(1985)8月30日 ⑪ 日本 (JP) ⑪ 特願 昭60-192366

⑩ 昭60(1985)8月30日 ⑪ 日本 (JP) ⑪ 特願 昭60-192367

⑫ 発明者 松田 武久 箕面市粟生外院244-1 箕面東コーポラスB-512

⑫ 発明者 岩田 博夫 吹田市青山台3丁目50 D-12-106

⑫ 発明者 伊藤 哲雄 滋賀県甲賀郡水口町下山666-66

⑪ 出願人 三洋化成工業株式会社 京都市東山区一橋野本町11番地の1

明細書

1. 発明の名称

外科用接着剤

2. 特許請求の範囲

1. NCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)を主成分とすることを特徴とする外科用接着剤。

2. (a)がポリイソシアネート類と親水性ポリエーテルポリオール類とからのアレポリマーであり、イソシアネート基含有率が1~10重量%である特許請求の範囲第1項記載の接着剤。

3. 親水性ポリエーテルポリオール類が少なくとも2個の活性水素を有する化合物とエチレンオキシドおよび必要により他のアルキレンオキシドとの付加物である特許請求の範囲第2項記載の接着剤。

4. 親水性ポリエーテルポリオール類中のオキシエチレン含有量が30重量%以上である特許請求の範囲第2項または第3項記載の接着剤。

5. NCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)と、重合性二重結合を有しあつ該二重結合を形成する炭素原子にシアノ基の結合した化合物(b)とを主成分とすることを特徴とする外科用接着剤。

6. (a)がポリイソシアネート類と親水性ポリエーテルポリオール類とからのアレポリマーであり、イソシアネート基含有率が1~10重量%である特許請求の範囲第5項記載の接着剤。

7. 親水性ポリエーテルポリオール類が少なくとも2個の活性水素を有する化合物とエチレンオキシドおよび必要により他のアルキレンオキシドとの付加物である特許請求の範囲第6項記載の接着剤。

8. 親水性ポリエーテルポリオール類中のオキシエチレン含有量が30重量%以上である特許請求の範囲第6項または第7項記載の接着剤。

9. (b)がシアノアクリル酸エステルである特許請求の範囲第5項~第8項のいずれか一項記載の接着剤。

10. (b)の含有量が(a)と(b)との合計重量に対して

20~90%である特許請求の範囲第5項~第9項のいずれか一項に記載の接着剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、外科用接着剤に関する。

〔従来の技術〕

従来、外科用接着剤としてポリテトラメチレングリコールを用いたウレタンプレポリマー（たとえば、*Progr. neurol. Surg.*, Vol. 3, PP. 116 ~ 168, Karger, Baseland Yearn Book, Chicago 1969）があった。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、このものは体液との反応による硬化反応が不均一なため硬化速度は遅くなり、生体組織との結合性の面でも充分な強度が得られない。そのため、血管等の接着に用いた場合、周辺部より血のにじみだしが生じ最終的に多量の出血に至る問題がみられた。

〔問題点を解決するための手段〕

AOと略記）との付加物があげられる。

ポリオールとしては、二価アルコール（エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-または1,4-ブチレングリコール、ネオベンチルグリコール、水添ビスフェノールA、水添ビスフェノールF、ポリテトラメチレングリコール、ポリエステルジオール、末端シラノールポリシロキサン化合物など）、三価アルコール（トリメチロールプロパン、1,2,4-ブタントリオール、1,2,6-ヘキサントリオール、グリセリン、ポリエステルトリオールなど）、四~八価アルコール（ジグリセリン、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ショ糖など）があげられる。多価フェノールとしてはビスフェノール類（ビスフェノールA、ビスフェノールF、ビスフェノールSなど）があげられる。これらのうちで好ましいものは二価アルコールである。

AOとしては炭素数3~4のアルキレンオキシド、たとえばプロピレンオキシド（以下POと略記）、ブチレンオキシド（1,2-, 1,3-, 2,3-お

本発明者らは速い硬化速度および生体組織との結合性を満足する外科用接着剤を得るべく鋭意検討した結果、本発明に到達した。

すなわち、本発明は：NCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)を主成分とすることを特徴とする外科用接着剤（第1発明）；およびNCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)と、重合性二重結合を行しあつ該二重結合を形成する炭素原子にシアノ基の結合した化合物(b)とを主成分とすることを特徴とする外科用接着剤（第2発明）である。

本発明においてNCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)としては、ポリイソシアネート類と親水性ポリエーテルポリオール類と（および必要により他のポリオール）とからのウレタンプレポリマーがあげられる。

ポリエーテルポリオール類としては、少なくとも2個の活性水素を有する化合物（たとえばポリオール、多価フェノールなど）とエチレンオキシド（以下EOと略記）および必要により他のアルキレンオキシド（以下他のアルキレンオキシドを

および1,4-ブチレンオキシド）およびこれら二種以上があげられる。これらのうちで好ましいものはPOである。EOとAOを併用の場合にはランダム共重合物でも、プロック共重合物でもよく、また両者の混合系でもよい。好ましくはランダム共重合物である。

親水性ポリエーテルポリオールの当量（ヒドロキシ基あたりの分子量）は通常100~5,000好ましくは200~3,000である。当量が100未満の場合には外科用接着剤としての柔軟性に欠け；また5,000を越える場合には、柔軟性は増すものの粘度上昇による作業性の低下のため実際上外科用接着剤としての使用は困難となる。

親水性ポリエーテルポリオール中のオキシエチレン含有量は、通常30重量%以上、好ましくは50~90重量%である。オキシエチレン含有量が30重量%未満では親水性能力が低下するため、体液との反応性が低下し、硬化速度は遅くなる。また、水分に富む生体組織との結合性にも欠けることとなり、外科用接着剤として満足なものを得ること

ができない。

親水性ポリエーテルポリオールとともに必要により使用される他のポリオールとしては低分子ポリオールおよび／または疎水性ポリオールが含まれる。それらの具体例としては先にあげた（親水性ポリエーテルポリオールの原料としてあげた）ポリオールおよびそれらのAO付加物があげられる。併用する場合、全ポリオール中のオキシエチレン含有量は通常30重量%以上、好ましくは50～90重量%である。

ポリオール全体（平均）の当量は、通常 100～5,000、好ましくは 200～3,000 である。

ポリイソシアネート類としては、たとえば脂肪族ポリイソシアネート（ヘキサメチレンジイソシアネート、リジンジイソシアネートなど）、脂環式ポリイソシアネート（ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネートなど）、芳香族ポリイソシアネート【トリレンジイソシアネート（TDI）、ジフェニルメタンジイソシアネート（MDI）、p-フェニレンジイソ

比は通常 1.5～5.0、好ましくは 1.7～3.0 である。

ポリイソシアネート類とポリエーテルポリオール類とを反応させてNCO末端親水性ウレタンプレポリマー②を得る方法は通常の方法でよく、反応は触媒の存在下に行ってよい。

他のポリオールは、親水性ポリエーテルポリオールと混合してからプレポリマーを製造してもよく、親水性ポリエーテルポリオールと他のポリオールを任意の順序で順次反応させてプレポリマーを製造してもよい。また親水性ポリエーテルポリオールからのウレタンプレポリマーと他のポリオールからのウレタンプレポリマーをフレンドしてもよく、たとえば、親水性ポリエーテルポリオールからのウレタンプレポリマーに低分子ポリオール（ヒドロキシル基あたりの分子量50～500）のウレタンプレポリマーを配合し、粘度を下げる調節を行うことができる。

NCO末端親水性ウレタンプレポリマーのイソシアネート基含有率は通常 1～10重量%、好まし

シアネート、ナフチレンジイソシアネート、キシリレンジイソシアネートなど】およびこれらの混合物があげられる。これらのうちで好ましいものは芳香族ジイソシアネートであり、とくに好ましいものはTDI、MDI である。

これらのポリイソシアネートは粗製ポリイソシアネートたとえば粗製TDI、粗製MDI【粗製ジアミノジフェニルメタン（ホルムアルデヒドと芳香族アミンまたはその混合物との縮合生成物：ジアミノジフェニルメタンと少量（たとえば 5～20重量%）の 3官能以上のポリアミンとの混合物】のホスゲン化合物：ポリアリルポリイソシアネート（PAP）】として使用することもできる。あるいは変性ポリイソシアネートたとえば液体化MDI（カーポジイミド変性、トリヒドロカルビルホスフェート変性など）として使用することもでき、またこれらを併用することもできる。

ポリイソシアネート類と、ポリエーテルポリオール類とからのNCO末端親水性ウレタンプレポリマー②を得る反応において、NCO基／OH基

くは 2～8 重量% である。1重量% より少ない場合、接着剤の反応性が低くなり、硬化速度の低下および生体との結合性の低下となる。10重量% より多い場合、得られた接着剤は硬化速度は速いものの、硬化物は堅くて柔軟性に欠け、生体の動きに追従できない欠点を有することになる。

本発明（第2発明）において使用される、重合性二重結合を有し、かつ該二重結合を形成する炭素原子にシアノ基の結合した化合物③としては、たとえば、シアノ（メタ）アクリル酸（シアノアクリル酸またはシアノメタアクリル酸をいう。以下同様の記載を用いる）、シアノ（メタ）アクリル酸エステル（シアノアクリル酸メチル、シアノアクリル酸エチル、シアノアクリル酸イソブチルなど）、（メタ）アクリロニトリル、シアノ（メタ）アクリロニトリルおよびこれらの二種以上の混合物があげられる。これらのうちで好ましいものはシアノアクリル酸エステルであり、とくに好ましいものはシアノアクリル酸メチル、シアノアクリル酸エチル、およびシアノアクリル酸イソブ

チルである。

NCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)と重合性二重結合を有し、かつ該二重結合を形成する炭素原子にシアノ基の結合した化合物(b)において、(b)の含有量は、(a)と(b)との合計重量に対して通常20~90%、好ましくは30~70%である。(b)の含有量が20%未満では硬化速度がきわめて速いものの、柔軟性や生体組織との結合性が低下する。一方、(b)を10%以上併用することにより、速い硬化速度が得られ、速硬性を必要とする血管の接着などにも適用できるようになる。また、生体の動きに追従する所定の硬度は(a)と(b)との混合比を変えることによって得ることができる。血管の接着には柔軟性が必要なことから(a)の含有量の高い接着剤が有効であり、骨や骨の周囲の接着には(b)の含有量を減らし、硬度を少しもたせた接着剤が有効である。

なお、本発明の接着剤には必要に応じて充填剤（たとえばカーボンブラック、ベンガラ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸ナトリウム、酸化チタン、ア

容器に充填したおくことにより、長期間保存することができる。

外科手術において、生体組織を本発明の接着剤で接合する場合、塗布方法としては、たとえば、毛筆、ピンセット、特殊なヘラを用いる方法やフレオンないしは窒素ガスを使用したスプレイによる方法があげられる。組織の接着方法としては、切開部に直接接着剤を塗布する直接接着法：ダクロン、酸化セルロース、コラーゲン、ポリウレタンなどの薄い布片や綿状物および静脈、筋膜、筋肉などの組織片を患部にあて、接着剤を塗布する被覆接着法：部分的に縫合糸をかけ残りの接合部にシールするように接着剤を塗布する縫合固定法などがあげられる。また、本発明の接着剤は生体組織の接合ばかりでなく、柔軟性や生体組織との結合性を利用して動脈瘤などに対するコーティング物質、あるいは密栓物質、髓液漏などに対するシーリング物質として管部への塗布やカテーテルなどを用いる注入などの方法で用いることができる。

クリル系樹脂粉末、各種セラミック粉末など）、軟化剤（たとえば、DBP、DOP、TCP、トリプトキシエチルホスフェート、その他各種エステル類など）、安定剤（たとえばトリメチルジヒドロキノン、フェニル-β-ナフチルアミン、P-イソプロポキシフェニルアミン、ジフェニル-P-フェニレンジアミンなど）を配合することができる。これらの配合量は、本発明の接着剤に対して通常0~20重量%、好ましくは0~5重量%である。

本発明の接着剤は主成分であるNCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)も、第2発明で用いられる、重合性二重結合を有しかつ該二重結合を形成する炭素原子にシアノ基の結合した化合物(b)も、何れも微量の水分の存在たとえば空気中の水分により急速に重合をおこし、強烈な膜を形成するので、主成分はもちろんのこと、その他の配合剤も無水のものを用いる必要があり、製造に際しても空気を遮断しておくのが好ましい。得られた接着剤は、たとえば、空気を遮断したアンプルなどの

[実施例]

以下、実施例および比較例により本発明をさらに説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

以下においてPEOはポリエチレンオキシド、PPOはポリプロピレンオキシド、PEGはポリエチレングリコール、PPGはポリプロピレングリコール、PTMGはポリテトラメチレングリコールを示す。

なお、NCO末端親水性ウレタンプレポリマーはポリイソシアネート類と減圧下脱水したポリエーテルポリオールとを混合攪拌し、80°Cの温度で8時間反応させて得た。

実施例および比較例中の部は重量部である。

実施例および比較例において使用したプレポリマーおよびシアノ化合物は次の通りである。

(1) プレポリマーA1：

TDIと、ポリエーテルポリオール（PEO-PPOランダム共重合体、平均分子量3,000、オキシエチレン含有量80%）とを反応させて得

た、NCO末端親水性ウレタンプレポリマー（NCO含有率2.5%）。

(2)プレポリマーA₂：

MDIと、ポリエーテルポリオール（PEO-PPOランダム共重合体、平均分子量4,000、オキシエチレン含有量60%）とを反応させて得た、NCO末端親水性ウレタンプレポリマー（NCO含有率3.5%）。

(3)プレポリマーA₃：

TDIと、ポリエーテルポリオール[PEG(平均分子量2,000)80部とPPG(平均分子量200)20部との混合物]とを反応させて得た、NCO末端親水性ウレタンプレポリマー（NCO含有率6.4%）。

(4)プレポリマーA₄：

TDIと、ポリエーテルポリオール(PTM-G-PEOプロック共重合体、平均分子量2,000、オキシエチレン含有量50%)とを反応させて得た、NCO末端親水性ウレタンプレポリマー（NCO含有率6.7%）。

実施例1～4

プレポリマーA₁、A₂、A₃またはA₄からなる外科用接着剤。

実施例5

プレポリマーA₁50部とECA50部を脱水混合攪拌して得た外科用接着剤。

実施例6

プレポリマーA₂70部とMCA30部を脱水混合攪拌して得た、外科用接着剤。

実施例7

プレポリマーA₃50部とBCA50部を脱水混合攪拌して得た、外科用接着剤。

実施例8

プレポリマーA₄40部とECA60部を脱水混合攪拌して得た、外科用接着剤。

比較例1

ECAを主成分とする接着剤。

比較例2

プレポリマーIからなる外科用接着剤。

比較例3

(5)プレポリマーI：

TDIとPTMG(平均分子量1000)とを反応させて得た、NCO末端ウレタンプレポリマー（NCO含有量6.2%）。

(6)プレポリマーII：

TDIとPEO-PPGランダム共重合体(平均分子量3000、オキシエチレン含有量20%)とを反応させて得た、NCO末端ウレタンプレポリマー（NCO含有量2.5%）。

(7)プレポリマーIII：

TDIと、ポリエーテルポリオール(PEO-PPOランダム共重合体、平均分子量3,000、オキシエチレン含有量10%)とを反応させて得た、NCO末端親水性ウレタンプレポリマー（NCO含有率2.5%）。

(8)シアノ化合物：

ECA：シアノアクリル酸エチル

MCA：シアノアクリル酸メチル

BCA：シアノアクリル酸イソブチル

プレポリマーIIからなる外科用接着剤。

比較例4

ニトリルゴム(ニトリル量38～40%)7部を脱水乾燥したニトロメタン50部に溶解し、これにECA7部、TDI1部を添加して混合攪拌して得た、接着剤。

比較例5

プレポリマーIII50部とECA50部を脱水混合攪拌して得た外科用接着剤。

試験例

成山羊の頸動脈(外径約4mm)を約5mmの長さにわたって一時的に結索し、ほぼ等間隔で約3mm(血管の長軸方向)の切れ目を入れ、外科用接着剤を少量塗布した。硬化までの時間および5分後に血流を再開して、その切開部の組織との接着性を評価した。

なお、血液凝固による止血の効果の影響を除外し、接着剤の効果を検討する為にヘパリンによる抗凝固下で試験を行った。試験結果を第1表に記載した。

第 1 表

外科用接着剤	硬化時間(秒)	柔軟性	組織との接着性	組織接合部所見
実施例	1	35	○	○ 血流再開後も非常に良好な接着性を有し、全く出血はみられなかった。
	2	36	○	○ "
	3	29	○	○ "
	4	42	○	○ "
	5	10	○	○ "
	6	15	○	○ "
	7	9	○	○ "
	8	10	○	○ "
比較例	1	5	×	× 速硬化であるが、血流再開後直ちに接合部周辺が剥離し、出血を起した。
	2	400 以上	○	× 硬化が遅く、硬化も不均一で未硬化の部分があった。血流再開後周辺部より出血を起した。
	3	400	○	× 硬化が遅く、充分硬化されていなかった。血流再開後周辺部より出血を起した。
	4	350	○	△ 硬化が遅く接着剤内部まで充分硬化されていない。血流再開後、周辺部に出血が見られた。
	5	400	○	× 硬化が遅く、硬化が不均一である。血流再開後、周辺部よりの出血が認められた。

外科用接着剤として、①シアノアクリル酸エチルを主成分とする接着剤、②トリレンジイソシアネートとジエン系重合体およびシアノアクリレートを有機溶媒に溶かした接着剤が従来用いられてきているが；①は速い硬化速度においては優れていいるものの硬化物が硬くて柔軟性に欠けており少しの力学的なストレス（たとえば拍動流等）が加わると簡単にハク離脱落する欠点を有し；また、②は、柔軟性を付与するためジエン系重合体を加えているもののジエン系重合体自体に硬化反応性がなく、生体組織との結合性が無いことから外科用接着剤として用いる場合、硬化速度、生体組織との結合性の面で満足できるものではなく、またジエン系重合体を溶かすのに必要な有機溶媒自体の生体組織に対する安全性の面で問題点を有していた。これに対して、本発明の接着剤は成分中に有機溶媒を含有せず、外科用接着剤に必要な硬化速度、生体組織との結合性および生体の動きに追従可能な柔軟性の 3点について全てを満足するものである。

[発明の効果]

本発明の NCO 末端親水性ウレタンプレポリマー(a)を主成分とする外科用接着剤は、硬化速度が速く、手術時間の短縮に効果がある。また生体組織との結合性も大巾に促進していることから手術に対する確実性の効果がある。また高い柔軟性を有することから生体の動きに追従可能な効果を有している。

本発明の NCO 末端親水性ウレタンプレポリマー(a)と重合性二重結合を有しつつ該二重結合を形成する炭素原子にシアノ基の結合した化合物(b)を主成分とする接着剤（第 2 発明）は、(b)の体液（水分）による急速な重合反応と(a)の末端イソシアネートによる反応性によって生体接觸面からだけでなく、接着剤内部を含めた全体の硬化速度促進効果がある。また、(a)、(b)の反応性によって全体で生体組織との結合性を大巾に促進させ、手術に対する確実性の効果がある。また、高い柔軟性を有することから、生体の動きに追従可能な効果を有している。

上記から外科手術への本発明の接着剤の応用は、従来の縫合という術式に加えて接着という術式による吻合技術の利用が可能となり、手術時間の短縮、出血阻止および最小血管の狭窄事故の回避など大巾に医療技術の改良に効果がみられる。また、縫合に先立つ仮固定および縫合と接着を併用することによる確実性など応用範囲が広く、手術全般にわたって高信頼性と高性能を賦与する効果がみられる。

特許出願人 三洋化成工業株式会社

